

Translation

PATENT COOPERATION TREATY

PCT/DE2002/004148



2005 PCT

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

(PCT Article 36 and Rule 70)

Applicant's or agent's file reference Fri10502pct	FOR FURTHER ACTION See Notification of Transmittal of International Preliminary Examination Report (Form PCT/IPEA/416)	
International application No. PCT/DE2002/004148	International filing date (day/month/year) 08 November 2002 (08.11.2002)	Priority date (day/month/year) 09 November 2001 (09.11.2001)
International Patent Classification (IPC) or national classification and IPC C12Q 1/68		
Applicant FRIZ BIOCHEM GMBH		

1. This international preliminary examination report has been prepared by this International Preliminary Examining Authority and is transmitted to the applicant according to Article 36.
2. This REPORT consists of a total of 6 sheets, including this cover sheet.
- ☐ This report is also accompanied by ANNEXES, i.e., sheets of the description, claims and/or drawings which have been amended and are the basis for this report and/or sheets containing rectifications made before this Authority (see Rule 70.16 and Section 607 of the Administrative Instructions under the PCT).

These annexes consist of a total of _____ sheets.

3. This report contains indications relating to the following items:

- I ☒ Basis of the report
- II ☐ Priority
- III ☐ Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability
- IV ☐ Lack of unity of invention
- V ☒ Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement
- VI ☐ Certain documents cited
- VII ☐ Certain defects in the international application
- VIII ☐ Certain observations on the international application

Date of submission of the demand 05 May 2003 (05.05.2003)	Date of completion of this report 02 April 2004 (02.04.2004)
Name and mailing address of the IPEA/EP	Authorized officer
Facsimile No.	Telephone No.

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International Application No.

PCT/DE2002/004148

I. Basis of the report

1. With regard to the elements of the international application:*

- ☐ the international application as originally filed
- ☒ the description:
pages _____ 1-24 _____, as originally filed
pages _____, filed with the demand
pages _____, filed with the letter of _____
- ☒ the claims:
pages _____ 1-11 _____, as originally filed
pages _____, as amended (together with any statement under Article 19
pages _____, filed with the demand
pages _____, filed with the letter of _____
- ☒ the drawings:
pages _____ 1/2-2/2 _____, as originally filed
pages _____, filed with the demand
pages _____, filed with the letter of _____
- ☐ the sequence listing part of the description:
pages _____, as originally filed
pages _____, filed with the demand
pages _____, filed with the letter of _____

2. With regard to the language, all the elements marked above were available or furnished to this Authority in the language in which the international application was filed, unless otherwise indicated under this item.

These elements were available or furnished to this Authority in the following language _____ which is:

- ☐ the language of a translation furnished for the purposes of international search (under Rule 23.1(b)).
- ☐ the language of publication of the international application (under Rule 48.3(b)).
- ☐ the language of the translation furnished for the purposes of international preliminary examination (under Rule 55.2 and/or 55.3).

3. With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application, the international preliminary examination was carried out on the basis of the sequence listing:

- ☐ contained in the international application in written form.
- ☐ filed together with the international application in computer readable form.
- ☐ furnished subsequently to this Authority in written form.
- ☐ furnished subsequently to this Authority in computer readable form.
- ☐ The statement that the subsequently furnished written sequence listing does not go beyond the disclosure in the international application as filed has been furnished.
- ☐ The statement that the information recorded in computer readable form is identical to the written sequence listing has been furnished.

4. ☐ The amendments have resulted in the cancellation of:

- ☐ the description, pages _____
- ☐ the claims, Nos. _____
- ☐ the drawings, sheets/fig _____

5. ☐ This report has been established as if (some of) the amendments had not been made, since they have been considered to go beyond the disclosure as filed, as indicated in the Supplemental Box (Rule 70.2(c)).**

* Replacement sheets which have been furnished to the receiving Office in response to an invitation under Article 14 are referred to in this report as "originally filed" and are not annexed to this report since they do not contain amendments (Rule 70.16 and 70.17).

** Any replacement sheet containing such amendments must be referred to under item 1 and annexed to this report.

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International Application No.
PCT/DE 02/04148

V. Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

1. Statement

Novelty (N)	Claims	4, 5	YES
	Claims	1-3, 6-11	NO
Inventive step (IS)	Claims		YES
	Claims	1-11	NO
Industrial applicability (IA)	Claims	1-11	YES
	Claims		NO

2. Citations and explanations

1. This report makes reference to the following documents (D) cited in the search report:

D1: US-B1-6 312 906

D1a: DATABASE INTERNET [Online] 'SSC Buffer Concentrate' retrieved from WWW.ZYMED.COM

D2: NATURE BIOTECHNOLOGY, vol. 19, no. 4, April 2001, pages 365-370: referred to in the application

D3: FR-A-2 805 348

D4: US-A-6 040 138

D5: WO 02 18951 A.

Certain published documents (PCT Rule 70.10):

Application no.	Publication date	Filing date	Priority date (valid claim)
WO 02 18951	07.03.2002	29.08.2001	29-08-2000

D5 was published on 7 February 2002, between the filing date and the priority date of the present application, and therefore cannot be used as prior art in the current PCT procedure.

However, it should be noted that this document will be used in the coming national/regional phase to assess novelty and, possibly, inventive step.

2. **Novelty (PCT Article 33(2)):**

D1 (column 11, line 66 to column 12, line 5; examples 6-9; claims 1 and 26; figure 1; database Internet abstract) relates to a method for detecting a hairpin nucleic acid oligomer by hybridisation on a carrier surface. Detection takes place by fluorescence and is carried out in a 6xSSC buffer. According to the abstract, such a buffer contains 0.9 mol/l sodium salt (see D1a). Furthermore, reference is made to an internal standard. In addition, a kit is disclosed, containing a nucleic acid modified for fluorescence purposes on a carrier surface.

Claims 1-3 and 6-11 cannot be regarded as novel in the light of D1.

D2 (page 366, table 1; page 369, final column) relates to a method similar to that described in D1 but using 1.0 mol/l NaCl salt during detection. Also, no internal standard is mentioned.

Claims 1, 2 and 6-11 are not novel in the light of D2.

D3 (page 7, lines 5-13; claims) relates to a carrier material to which a plurality of nucleic acids are bound, each nucleic acid being modified by a fluorophore. Claim 11 is not novel in the light of D3.

To sum up, claims 1-3 and 6-11 of the present application are not novel and do not therefore meet the requirements of PCT Article 33(2), whereas claims 4 and 5 are novel.

3. Inventive step (PCT Article 33(3)):

As mentioned above, D1, which is considered to be the closest prior art, relates to a method for detecting a hairpin nucleic acid oligomer by hybridisation on a carrier surface.

The method in claims 4 and 5 of the present application differs from D1 in that more than two nucleic acid sequences are used to produce a calibration curve.

The problem addressed by the application is that of proposing a novel quantitative method for detecting nucleic acids.

D4 (column 7, lines 44-59; column 16, lines 1-31) relates to a method for measuring expression by hybridisation on a nucleic acid-carrying surface. This document describes the use of nucleic acids to produce an internal standard in order to measure the hybridisation quantitatively. Since the calibration curve is produced using a plurality of nucleic acids, a person skilled in the art can be expected to combine the teachings of D4 and D1 and therefore arrive at the solution in the present application, without thereby being inventive. It should also be noted that it is obvious to a person skilled in the art that the more points that are used to produce a

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International Application No.

PCT/DE 02/04148

calibration curve, the more accurate the result of the measurement will be. Consequently, the subject matter of claims 4 and 5 is not regarded as inventive. Claims 4 and 5 do not therefore meet the requirements of PCT Article 33(3).

4. Claims 1-11 relate to a subject matter for which industrial applicability is established (PCT Article 33(4)).

5. Furthermore, the following objections should be remedied:

5.1 The expressions "preferably" and "more particularly" in claims 6-8 and 10 have no limiting effect, since they relate to optional features, which should be the basis for other dependent claims (see PCT Examination Guidelines, paragraph III-4.6).

5.2 Contrary to PCT Rule 5.1(a)(ii), the description does not cite D1 or D2 or indicate the relevant prior art disclosed therein.

VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS

PCT

INTERNATIONALER VORLÄUFIGER PRÜFUNGSBERICHT

(Artikel 36 und Regel 70 PCT)

05 APR 2004

WIPO

PCT

Aktenzeichen des Anmelders oder Anwalts Fri10502pct	WEITERES VORGEHEN siehe Mitteilung über die Übersendung des internationalen vorläufigen Prüfungsberichts (Formblatt PCT/PEA/416)	
Internationales Aktenzeichen PCT/DE 02/04148	Internationales Anmeldedatum (Tag/Monat/Jahr) 08.11.2002	Prioritätsdatum (Tag/Monat/Jahr) 09.11.2001
Internationale Patentklassifikation (IPK) oder nationale Klassifikation und IPK C12Q1/68		
Anmelder FRIZ BIOCHEM GMBH et al.		

1. Dieser internationale vorläufige Prüfungsbericht wurde von der mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragten Behörde erstellt und wird dem Anmelder gemäß Artikel 36 übermittelt.



2. Dieser BERICHT umfaßt insgesamt 6 Blätter einschließlich dieses Deckblatts.

- ☐ Außerdem liegen dem Bericht ANLAGEN bei; dabei handelt es sich um Blätter mit Beschreibungen, Ansprüchen und/oder Zeichnungen, die geändert wurden und diesem Bericht zugrunde liegen, und/oder Blätter mit vor dieser Behörde vorgenommenen Berichtigungen (siehe Regel 70.16 und Abschnitt 607 der Verwaltungsrichtlinien zum PCT).

Diese Anlagen umfassen insgesamt Blätter.

3. Dieser Bericht enthält Angaben zu folgenden Punkten:

- I ☒ Grundlage des Bescheids
- II ☐ Priorität
- III ☐ Keine Erstellung eines Gutachtens über Neuheit, erfinderische Tätigkeit und gewerbliche Anwendbarkeit
- IV ☐ Mangelnde Einheitlichkeit der Erfindung
- V ☒ Begründete Feststellung nach Regel 66.2 a)ii) hinsichtlich der Neuheit, der erfinderischen Tätigkeit und der gewerblichen Anwendbarkeit; Unterlagen und Erklärungen zur Stützung dieser Feststellung
- VI ☐ Bestimmte angeführte Unterlagen
- VII ☐ Bestimmte Mängel der internationalen Anmeldung
- VIII ☐ Bestimmte Bemerkungen zur internationalen Anmeldung

Datum der Einreichung des Antrags 05.05.2003	Datum der Fertigstellung dieses Berichts 02.04.2004
Name und Postanschrift der mit der internationalen Prüfung beauftragten Behörde  Europäisches Patentamt D-80298 München Tel. +49 89 2399 - 0 Tx: 523656 epmu d Fax: +49 89 2399 - 4465	Bevollmächtigter Bediensteter Hennard, C Tel. +49 89 2399-7355 

I. Grundlage des Berichts

1. Hinsichtlich der **Bestandteile** der internationalen Anmeldung (*Ersatzblätter, die dem Anmeldeamt auf eine Aufforderung nach Artikel 14 hin vorgelegt wurden, gelten im Rahmen dieses Berichts als "ursprünglich eingereicht" und sind ihm nicht beigelegt, weil sie keine Änderungen enthalten (Regeln 70.16 und 70.17)*):

Beschreibung, Seiten

1-24 in der ursprünglich eingereichten Fassung

Ansprüche, Nr.

1-11 in der ursprünglich eingereichten Fassung

Zeichnungen, Blätter

1/2-2/2 in der ursprünglich eingereichten Fassung

2. Hinsichtlich der **Sprache**: Alle vorstehend genannten Bestandteile standen der Behörde in der Sprache, in der die internationale Anmeldung eingereicht worden ist, zur Verfügung oder wurden in dieser eingereicht, sofern unter diesem Punkt nichts anderes angegeben ist.

Die Bestandteile standen der Behörde in der Sprache: zur Verfügung bzw. wurden in dieser Sprache eingereicht; dabei handelt es sich um:

- ☐ die Sprache der Übersetzung, die für die Zwecke der internationalen Recherche eingereicht worden ist (nach Regel 23.1(b)).
- ☐ die Veröffentlichungssprache der internationalen Anmeldung (nach Regel 48.3(b)).
- ☐ die Sprache der Übersetzung, die für die Zwecke der internationalen vorläufigen Prüfung eingereicht worden ist (nach Regel 55.2 und/oder 55.3).

3. Hinsichtlich der in der internationalen Anmeldung offenbaren **Nucleotid- und/oder Aminosäuresequenz** ist die internationale vorläufige Prüfung auf der Grundlage des Sequenzprotokolls durchgeführt worden, das:

- ☐ in der internationalen Anmeldung in schriftlicher Form enthalten ist.
- ☐ zusammen mit der internationalen Anmeldung in computerlesbarer Form eingereicht worden ist.
- ☐ bei der Behörde nachträglich in schriftlicher Form eingereicht worden ist.
- ☐ bei der Behörde nachträglich in computerlesbarer Form eingereicht worden ist.
- ☐ Die Erklärung, daß das nachträglich eingereichte schriftliche Sequenzprotokoll nicht über den Offenbarungsgehalt der internationalen Anmeldung im Anmeldezeitpunkt hinausgeht, wurde vorgelegt.
- ☐ Die Erklärung, daß die in computerlesbarer Form erfassten Informationen dem schriftlichen Sequenzprotokoll entsprechen, wurde vorgelegt.

4. Aufgrund der Änderungen sind folgende Unterlagen fortgefallen:

- ☐ Beschreibung, Seiten:
- ☐ Ansprüche, Nr.:
- ☐ Zeichnungen, Blatt:

**INTERNATIONALER VORLÄUFIGER
PRÜFUNGSBERICHT**

Internationales Aktenzeichen PCT/DE 02/04148

5. ☐ Dieser Bericht ist ohne Berücksichtigung (von einigen) der Änderungen erstellt worden, da diese aus den angegebenen Gründen nach Auffassung der Behörde über den Offenbarungsgehalt in der ursprünglich eingereichten Fassung hinausgehen (Regel 70.2(c)).

(Auf Ersatzblätter, die solche Änderungen enthalten, ist unter Punkt 1 hinzuweisen; sie sind diesem Bericht beizufügen.)

6. Etwaige zusätzliche Bemerkungen:

V. Begründete Feststellung nach Artikel 35(2) hinsichtlich der Neuheit, der erfinderischen Tätigkeit und der gewerblichen Anwendbarkeit; Unterlagen und Erklärungen zur Stützung dieser Feststellung

1. Feststellung
- | | |
|--------------------------------|---------------------------|
| Neuheit (N) | Ja: Ansprüche 4, 5 |
| | Nein: Ansprüche 1-3, 6-11 |
| Erfinderische Tätigkeit (IS) | Ja: Ansprüche |
| | Nein: Ansprüche 1-11 |
| Gewerbliche Anwendbarkeit (IA) | Ja: Ansprüche 1-11 |
| | Nein: Ansprüche: |

2. Unterlagen und Erklärungen:

siehe Beiblatt

Zu Punkt V

Begründete Feststellung nach Artikel 35(2) hinsichtlich der Neuheit, der erfinderischen Tätigkeit und der gewerblichen Anwendbarkeit; Unterlagen und Erklärungen zur Stützung dieser Feststellung

1. In diesem Bericht werden folgende, im Recherchenbericht zitierte Dokumente (D) genannt;
D1: US-B1-6 312 906
D1a: DATABASE INTERNET [Online] 'SSC Buffer Concentrate' retrieved from WWW.ZYMED.COM
D2: NATURE BIOTECHNOLOGY, Bd. 19, Nr. 4, April 2001, Seiten 365-370: in der Anmeldung erwähnt
D3: FR-A-2 805 348
D4: US-A-6 040 138
D5: WO 02 18951 A

Bestimmte veröffentlichte Unterlagen (Regel 70.10 PCT)

Anmelde Nr.	Veröffentlichungsdatum	Anmeldedatum	Prioritätsdatum (zu Recht beansprucht)
WO 02 18951	07.03.2002	29.08.2001	29-08-2000

D5 ist ein zwischenveröffentlichtes Dokument, das heißt, D5 wurde am 07.02.2002, zwischen dem Anmeldungstag und dem Prioritätstag der vorliegenden Anmeldung veröffentlicht und kann daher nicht als Stand der Technik im jetzigen PCT Verfahren benutzt werden.

Jedoch wird darauf hingewiesen daß dieses Dokument während der Kommenden Nationalen/Regionalen Phase zur Beurteilung von Neuheit und eventuell von erfinderische Tätigkeit herangezogen wird.

2. Neuheit (Artikel 33(2) PCT):

D1(Spalte 11, Zeile 66 - Spalte 12, Zeile 5; Beispiele 6-9; Ansprüche 1, 26; Figur 1; Database Internet Zusammenfassung) betrifft ein Verfahren zur Detektion von Haamadel-Nukleinsäure-Oligomer durch Hybridisierung auf einer tragenden Fläche. Die Detektion entsteht durch Fluoreszenz und wird in 6xSSC Puffer durchgeführt. Solch ein Puffer enthält laut der Zusammenfassung 0,9 Mol/l Natriumsalz (siehe

D1a). Ferner wird ein Interner Standard erwähnt. Desweiteren wird ein Kit offenbart, der eine fluoreszenzmodifizierte Nukleinsäure auf einer Trägerfläche enthält.

Im Lichte von **D1** können **Ansprüche 1-3 und 6-11** nicht als neu betrachtet werden.

D2 (Seite 366, Tabelle 1; Seite 369, letzte Spalte) betrifft ein ähnliches Verfahren wie in **D1** beschrieben, verwendet aber 1.0 Mol/l NaCl Salz während des Detektionsverfahrens. Ein interner Standard wird auch nicht erwähnt.

Im Lichte von **D2** sind **Ansprüche 1, 2 and 6-11** nicht neu.

D3 (Seite 7, Zeilen 5-13; Ansprüche) betrifft ein Trägermaterial, an dem mehrere Nukleinsäuren gebunden sind, wobei jede Nukleisäure durch einen Fluorophor modifiziert ist. Im Lichte von **D3** ist **Anspruch 11** nicht neu.

Zusammenfassend kann gesagt werden, daß Ansprüche 1-3 und 6-11 der vorliegenden Anmeldung nicht neu sind und daher die Erfordernisse des Artikels 33(2) PCT nicht erfüllen, während Ansprüche 4 und 5 neu sind.

3. Erfinderische Tätigkeit (Artikel 33(3) PCT):

Wie schon erwähnt, betrifft **D1**, das als nächstliegender Stand der Technik zu betrachten ist, ein Verfahren zur Detektion von Haarnadel Nukleinsäure-Oligomer durch Hybridisierung auf einer Trägerfläche.

Das Verfahren der **Ansprüche 4 und 5** der vorliegenden Anmeldung unterscheidet sich von **D1** durch die Verwendung von mehr als zwei Nukleisäuresequenzen zur Herstellung einer Eichkurve.

Die Aufgabe der Anmeldung liegt darin, ein neues quantitatives Verfahren zur Detektion von Nukleinsäuren vorzuschlagen.

D4 (Spalte 7, Zeilen 44-59; Spalte 16, Zeilen 1-31) betrifft ein Verfahren zur Messung der Expression durch Hybridisierung auf einer Nukleinsäure-tragenden Fläche. Dieses Dokument beschreibt die Verwendung von Nukleinsäuren zur Herstellung eines internen Standards um die Hybridisierung quantitativ zu messen. Da die Eichkurve mit mehrere Nukleinsäuren hergestellt wird, ist es vom Fachmann zu erwarten daß er die Lehre von **D4** mit **D1** kombiniert und daher auf die Lösung der vorliegenden Anmeldung kommt ohne erfinderisches Zutun. Es wird auch darauf hingewiesen daß es dem Fachmann naheliegt daß je mehr Punkte zur Herstellung einer Eichkurve verwendet werden, desto genauer das Ergebnis der Messung ist. Der Gegenstand der **Ansprüche 4 und 5** ist somit als nicht erfinderisch bewertet. **Ansprüche 4 und 5** erfüllen daher die Erfordernisse des **Artikels 33(3) PCT** nicht.

4. Die **Ansprüche 1-11** beziehen sich auf einen Gegenstand, für den die gewerbliche Anwendbarkeit gegeben ist (**Artikel 33(4) PCT**).
5. Ferner sollen folgenden Beanstandungen ausgeräumt werden:
 - 5.1 Die Ausdrücke "Vorzugsweise", "insbesondere", "bevorzugt" in **Ansprüche 6-8 und 10** haben keine einschränkende Bedeutung da es fakultative Merkmale sind die, die Grundlage für andere abhängige Ansprüche sein sollten (Siehe **PCT Gazette III-4.6**).
 - 5.2 Im Widerspruch zu den Erfordernissen der **Regel 5.1(a)(ii) PCT** werden in der Beschreibung weder der in den Dokumenten **D1-D2** offenbarte einschlägige Stand der Technik noch diese Dokumente angegeben.